

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-72415

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 225/20		7457-4H	C 0 7 C 225/20	
A 6 1 K 31/135	ABE		A 6 1 K 31/135	ABE
31/44	ACD		31/44	ACD
31/535	AED		31/535	AED

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-181884	(71) 出願人	000226404 日研化学株式会社 東京都中央区築地5丁目4番14号
(22) 出願日	平成9年(1997) 6月24日	(72) 発明者	稲 真嗣 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平8-184230	(72) 発明者	山名 研司郎 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
(32) 優先日	平8(1996) 6月26日	(72) 発明者	野田 恭二 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

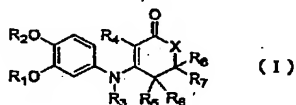
(54) 【発明の名称】 3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 ホスホジエステラーゼIV阻害作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I)

【化1】



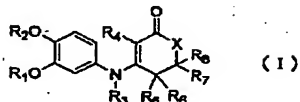
【式中、R₁は置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基(メチル基を除く)、C₃~C₇のシクロアルキル基等を表し、R₂はC₁~C₈のアルキル基を表し、R₃はH、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基等を表し、R₄はH、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基、ハロゲン原子等を表し、R₅、R₆、R₇およびR₈は、それぞれ独立してH、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基等を表し、Xは-(CH₂)_n- (nは0~2。)または-NR₁₁- (R₁₁はH、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基を表す。)を表す。)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、そ

の光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物。

【特許請求の範囲】

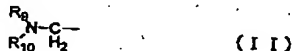
【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



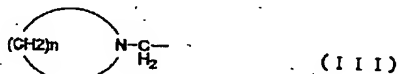
【上記式中、 R_1 は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基（ただし置換基を有しないメチル基を除く）、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_8 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基またはインダニル基を表し、 R_2 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、 R_3 は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基またはアシル基を表し、 R_4 は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式 (II)

【化2】



【上記式中、 R_5 、 R_{10} はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表す。）で表される基または下記一般式 (III)

【化3】



【上記式中、 n は2～6の整数を表す。ただし一つの C 、 H 基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個のヘテロ原子で置換することができる。）で表される基を表し、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、 X は $-(CH_2)_n-$ (n は0～2の整数を表す。)または $-N(R_{11})-$ (R_{11} は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表す。)を表す。)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物。

【請求項2】 R_1 が $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_8 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基、置換基としてフェニル基または $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_6$ のアルキル基もしくはインダニル基であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R_2 がメチル基であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R_3 が水素原子、メチル基、4-ビリジルメチル基、ベンジル基またはアセチル基であることを特徴とする請求項1～請求項3のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項5】 R_4 が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルフォリノメチル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項6】 X において $-(CH_2)_n-$ の n が0または1、もしくは $-NR_{11}-$ の R_{11} が水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項1～請求項5のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項7】 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が、それぞれ独立して水素原子またはメチル基であることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項8】 請求項1～請求項7のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項9】 請求項1～請求項7のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる炎症性疾患の予防または治療薬。

【請求項10】 請求項1～請求項7のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる抗喘息薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はホスホジエステラーゼ (PDE) IV阻害作用を有する新規な3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体に関する。

【0002】

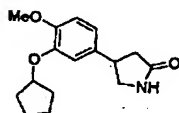
【従来の技術および発明が解決しようとする課題】気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMPはホスホジエステラーゼ (PDE) によって分解され不活性な5'-AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMPの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる [Eur. Respir. J., 7, 579 (1994)]。現在までに、PDEは5種類のアイソザイム (PDE I～V) に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている [Trends Pharmacol. Sci., 12, 19 (1991)]。これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆している。

【0003】PDEアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され [Thorax, 46, 512 (1991)]、喘息 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 306 (1993)]、皮膚炎 [Br. J. Pharmacol., 112, 332 (1994)] 等の炎症性疾患、多発性硬化症 [Nature Medicine, 1, 244 (1994)] やリウマチ [Clin. Exp. Immunol., 100, 126 (1995)] 等の自己免疫疾患に有用と考えられている。ま

た、PDEのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。PDE IVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリブラム（特開昭50-157360号公報）が知られている。

【0004】

【化4】

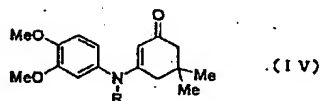


【0005】これ以外にも、PDE IVに特異的な阻害を示す化合物が公知であるが（WO94/10118号公報、WO94/12461号公報、特開平5-117259号公報、特開平7-101861号公報、WO95/03794号公報、WO95/08534号公報等）、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、更に有用な化合物の開発が望まれている。下記一般式

(IV)

【0006】

【化5】

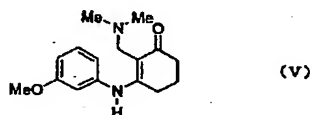


【0007】（上記式中、Rは水素原子またはメチル基を表す。）で表される化合物が知られている〔Tetrahedron Letters, 25, 5023 (1984)〕が、この化合物の生理活性に関する記載はない。特開昭49-85050号公報には、下記一般式

(V)

【0008】

【化6】



【0009】で表される化合物が、鎮痛、鎮静、解熱、精神安定、抗けいれん作用等の中枢神経系に対する薬理作用および血糖値低下作用を有するものとして記載されているが、PDE IVの阻害作用に関する記載はない。

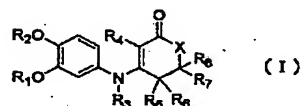
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、PDE IV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、本発明の3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体が強いPDE IV阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成するに至っ

た。即ち、本発明の要旨は、下記一般式 (I)

【0011】

【化7】



【0012】（上記式中、R₁は置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基（ただし置換基を有しないメチル基を除く）、C₁~C₈のシクロアルキル基、C₆~C₁₀のビスシクロアルキル基またはインダニル基を表し、R₂はC₁~C₈のアルキル基を表し、R₃は水素原子、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基、C₆~C₈のシクロアルキル基またはアシル基を表し、R₄は水素原子、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式 (I₁)

【0013】

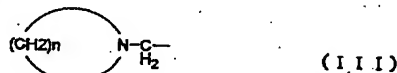
【化8】



【0014】（上記式中、R₉、R₁₀はそれぞれ独立してC₁~C₈のアルキル基を表す。）で表される基または下記一般式 (III)

【0015】

【化9】



【0016】（上記式中、nは2~6の整数を表す。ただし一つのCH₂基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個のヘテロ原子で置換することができる。）で表される基を表し、R₁、R₂、R₃およびR₄は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、Xは-(CH₂)_n-（nは0~2の整数を表す。）または-NR₁₁-（R₁₁は水素原子、置換基を有してもよいC₁~C₈のアルキル基を表す。）を表す。）で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物に存する。

【0017】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。上記一般式 (I) のR₁としては、C₁~C₈の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基）が挙げられ、これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；

カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよく、置換基を有する $C_1 \sim C_6$ のアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェニル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等が挙げられる。ただし、置換基を有しないメチル基は R_1 より除かれる。さらに R_1 としては、 $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基(シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等)、 $C_1 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基[rel (1R, 2R, 4S) ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-イル基等]またはインダニル基が挙げられる。 R_1 として好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のビスシクロアルキル基、置換基としてフェニル基または $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_6$ のアルキル基もしくはインダニル基が挙げられ、更に好ましくは、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基、rel (1R, 2R, 4S) ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-イル基または2-インダニル基が挙げられる。

【0018】 R_1 としては、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等)が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

【0019】 R_1 としては、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等)が挙げられ、これらは置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよく、置換基を有する $C_1 \sim C_6$ のアルキル基としては、例えばベンジル基、フェニル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基等が挙げられる。更に R_1 としては、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基(シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等)またはアシル基(ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等)が挙げられる。 R_1 として好ましくは、水素原子； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；アシル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を置換基

として有してもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基またはアセチル基が挙げられる。

【0020】 R_1 としては水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等)が挙げられ、これらは置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよい。さらに R_1 としては、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、下記一般式(II)または下記一般式(III)の基が挙げられる。

【0021】

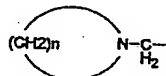
【化10】



(II)

【0022】

【化11】



(III)

【0023】上記一般式(II)の R_9 および R_{10} としては、それぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等)が挙げられ、上記一般式(II)の基の具体例としては、1-アゼチジンメチル基、1-ピロリジンメチル基、1-ピペリジンメチル基、1-ホモピペリジンメチル基、1-ピラジンメチル基、モルフォリノメチル基等が挙げられる。

【0024】上記一般式(III)のnは2~6の整数を表し、また一つの CH_2 基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子で置換することができる。 R_1 として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ジメチルアミノメチル基、モルフォリノメチル基またはベンジル基が挙げられる。

【0025】 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 としては、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等)またはフェニル基(フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基等)が挙げられ、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基およびフェニル基は置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；アルキル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アル

キルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよい。R₁、R₂、R₃およびR₄として好ましくは、水素原子またはメチル基が挙げられる。

【0026】Xは-(CH₂)_n- (nは0~2の整数を表す。)または、-NR₁₁- [R₁₁は水素原子、C₁~C₃の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等)が挙げられ、置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよく、置換基を有するアルキル基の例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基が挙げられる。Xとして好ましくは、-

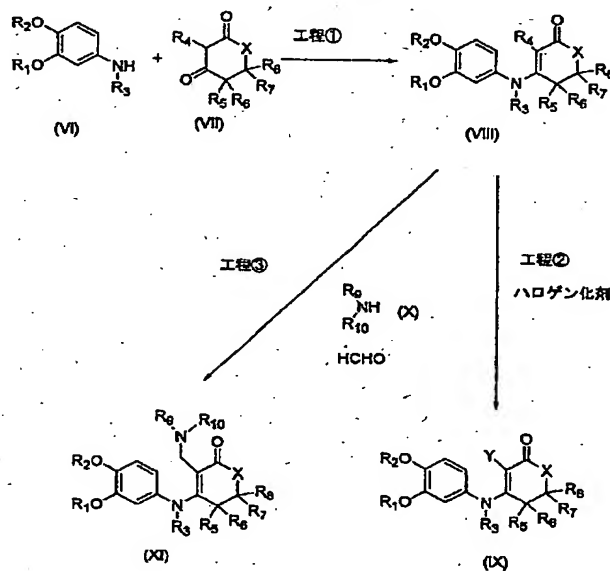
*【0027】上記一般式(I)で表される具体的な化合物としては、後述の実施例で製造される化合物が挙げられる。

【0028】上記一般式(I)の化合物は不斉炭素原子を有しているものもあり、これらは光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また上記一般式(I)の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。さらに、本発明には、上記一般式(I)の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

【0029】上記一般式(I)の化合物は、公知の方法(特開昭49-85050号公報)で製造することができる。製造方法の例を下記の反応図にて説明する。

【0030】製造方法1

【化12】



【0031】上記反応図中の化合物 (VIII)、(IX) および (XI) はいずれも上記一般式 (I) の化合物に相当する。

【0032】工程①：アニリン誘導体 (VI) と 1, 3-ジオン類 (VII) とを脱水縮合することにより、化合物 (VIII) を合成する。本反応は、無溶媒または反応を阻害しない溶媒 (例えばベンゼン、ヘキサン等の脂肪族炭

化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジメチルホルムアミド等)を用い、反応温度は特に限定はないが、通常室温から反応溶媒の沸点の間で行う。また、場合により、縮合剤 (例え

ば、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸、塩化カルシウム、酢酸)を添加してもよい。反応溶媒として芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン等)を用いる場合、生成する水を共沸分離しながら行ってもよい。この反応によって得られた化合物は、公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製される。

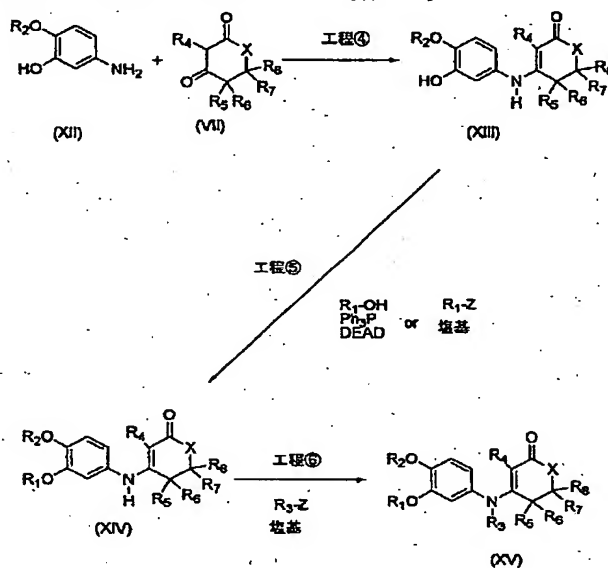
【0033】工程②: 化合物(VIII)のR₄が水素原子の化合物とハロゲン化剤を反応させ、Yがハロゲン原子である化合物(IX)を合成する。ハロゲン化剤としては、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミドを用い、溶媒は反応を阻害しないようなものであればどのようなものでもよ

*く、例えば、エタノール、メタノール、水等が好ましい。この反応によって得られた化合物は公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製される。

【0034】工程③: 特開昭49-85050号公報に記載の製造法に従い、化合物(VIII)のR₄が水素原子の化合物と、アミン類(X)およびホルムアルデヒドより反応系中で生成されるアミノアルコールを反応させ、化合物(XI)を合成する。得られた化合物は、公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製される。

【0035】製造方法2

【化13】



【0036】上記反応図中の化合物(XIV)および(XV)は上記一般式(I)の化合物に相当する。

【0037】工程④: 先に記した工程①と同様の方法により、化合物(XII)と化合物(VII)から化合物(XIII)へと変換する。

【0038】工程⑤: 化合物(XIII)のヒドロキシ基をアルキル化し、化合物(XIV)を合成する。アルキル化の方法としては、塩基(例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等)存在下、ハロゲン化アルキル(R₁-Z)(式中、Zはハロゲン原子を示す。)を反応させる方法やアルコール誘導体(R₁-OH)を光延反応により脱水縮合する方法等が挙げられる。

【0039】工程⑥: 化合物(XIV)にさらに水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル(R₃-Z)(式中、Zはハロゲン原子を示す。)を反応させると、化合物(XV)が得られる。

【0040】製造方法1および製造方法2において用いられる出発物質は、市販の化合物が使用できるが、1,3-ジオン類は、公知の方法(特開昭59-25392号公報、特開昭61-57583号公報、米国特許3671589)により製造することもできる。

【0041】本発明化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。

【0042】例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤(静脈内、筋肉内、皮下)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口もしくは局所投与に適した医薬用の有機または無機の固

体または液体の担体もしくは希釈剤を本発明化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴム等の湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤等を使用して所望の投与剤型に調製することができる。

【0043】また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガム等の希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤等を使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

【0044】臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01~1000mgであり、好ましくは0.01~100mgであるが、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の薬剤（本発明化合物）は、1日1回、または適当間隔を置いて1日に2もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001~100mgを連続投与または間欠投与することが好ましい。

【0045】以下に、本発明を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例および試験例に限定されるものではない。

【0046】

【実施例】

（実施例1）

3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン）-2-シクロペンテン-1-オン（表1の化合物No. 1）の合成

（1）3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン

2-メトキシ-4-ニトロフェノール10.00g（59ミリモル）、プロモシクロペンタン11.01g（74ミリモル）、炭酸カリウム10.21g（74ミリモル）およびヨウ化カリウム0.98gをN、N-ジメチルホルムアミド50ml中で室温撹拌する。この溶液を塩化メチレン200mlで希釈し、水で洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂：40%酢酸エチル／ヘ

キサンから45%酢酸エチル／ヘキサンの範囲のグラジエントで溶出）により精製し、真空下にて溶媒を除去・乾燥し、黄色固体の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン12.52g（収率89.3%）を得る。

【0047】¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）
 δ 1.64-1.68（2H, m）、1.83-1.92（4H, m）、1.99-2.05（2H, m）、3.95（3H, s）、4.85（1H, m）、6.89（1H, d, J=8.79Hz）、7.74（1H, d, J=2.44Hz）、7.88（1H, d, J=8.79, 2.44Hz）

【0048】（2）3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン1.50g（6.32ミリモル）をメタノール20mlと塩化メチレン4mlの混合液に溶解し、この溶液に10%Pd/C150mgを添加し、水素気流下（4.0kg-f/cm²に加圧する）1時間激しく撹拌する。次いで、反応液の不溶物を除去するために濾過を行い、得られた濾液を減圧下、溶媒を留去し、褐色油状の粗生成物1.31gを得る。ここで得られた粗生成物は、精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

【0049】¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）
 δ 1.55-1.63（2H, m）、1.80-1.92（6H, m）、3.41（2H, broad s）、3.77（3H, s）、4.72（1H, m）、6.22（1H, dd, J=8.30, 2.44Hz）、6.31（1H, d, J=2.44Hz）、6.70（1H, d, J=8.30Hz）

【0050】（3）3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン）-2-シクロペンテン-1-オン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン1.04g（5.02ミリモル）、1,3-シクロペンタジエン0.51g（5.02ミリモル）およびパラトルエンスルホン酸0.03gをベンゼン30mlに溶解し、水分離管を装着した装置で、生成する水を共沸除去しながら3時間還流する。反応後、室温に戻し、析出してくる黄色結晶を吸引濾取し、結晶をジエチルエーテルで洗浄後、真空下で乾燥し、淡黄色結晶の標記化合物1.16g（収率80.4%）を得る。

【0051】¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）
 δ 1.52-1.63（2H, m）、1.81-1.96（6H, m）、2.47（2H, m）、2.73（2H, m）、3.84（3H, s）、4.72（1H, m）、5.46（1H, s）、6.41（1H, broad s）、6.67（1H, dd, J=8.30, 2.44Hz）、6.73（1H, d, J=2.4

4 Hz)、6.82 (1H, d, $J=8.30$ Hz)
 【0052】〈実施例2〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリ
 ノ)-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物N
 o. 2)の合成

実施例1(2)に記載した3-シクロペンチルオキシ-
 4-メトキシアニリン0.98g(4.73ミリモル)
 と1,3-シクロヘキサジオン0.53g(4.73
 ミリモル)をベンゼン50mlに溶解し、実施例1

(3)と同様の操作を行い、黄色固体の標記化合物1.
 25g(収率87.9%)を得る。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.55-1.96(8H, m)、2.03(2
 H, m, $J=6.35$ Hz)、2.35(2H, t, J
 $=6.35$ Hz)、2.48(2H, t, $J=6.35$
 Hz)、3.83(3H, s)、4.71(1H,
 m)、5.43(1H, s)、6.17(1H, broad
 s)、6.67-6.69(2H, m)、6.8
 0(1H, m)

【0054】〈実施例3〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリ
 ノ)-5,5-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 3)の合成

実施例1(2)に記載した3-シクロペンチルオキシ-
 4-メトキシアニリン0.91g(4.40ミリモ
 ル)、ジメドン0.62g(4.40ミリモル)をベン
 ゼン31mlに溶解し、実施例1(3)と同様の装置で
 5時間還流する。反応後、ベンゼンを減圧除去し、褐色
 油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラ
 フィー(SiO_2 :2%メタノール/塩化メチレンから
 4%メタノール/塩化メチレンの範囲のグラジェントで
 溶出)により精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥
 し、黄色固体の標記化合物0.98g(収率67.6
 %)を得る。

【0055】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.11(6H, s)、1.52-1.66(2
 H, m)、1.74-2.00(6H, m)、2.21
 (2H, s)、2.31(2H, s)、3.83(3
 H, s)、4.72(1H, m)、5.43(1H,
 s)、6.09(1H, broad s)、6.68-
 6.70(2H, m)、6.80(1H, m)

【0056】〈実施例4〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリ
 ノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表
 1の化合物No. 4)の合成

実施例1(2)に記載した3-シクロペンチルオキシ-
 4-メトキシアニリン0.91g(4.40ミリモ
 ル)、2-メチル-1,3-シクロペンタジオン0.
 49g(4.40ミリモル)およびパラトルエンスルホ
 ン酸0.02gをベンゼン50mlに溶解し、後の操作

は実施例1(3)に準じて行い、黒色油状の標記化合物
 1.27g(収率96.2%)を得る。

【0057】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.68(3H, s)、1.61-1.96(8
 H, m)、2.38-2.40(2H, m)、2.56
 (2H, m)、3.86(3H, s)、4.75(1
 H, m)、6.53(1H, broad s)、6.6
 9-6.72(2H, m)、6.82-6.84(1
 H, m)

10 【0058】〈実施例5〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリ
 ノ)-5-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表
 1の化合物No. 5)の合成

実施例1(2)に記載した3-シクロペンチルオキシ-
 4-メトキシアニリン0.83g(4.01ミリモ
 ル)、5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン0.
 51g(4.01ミリモル)を用い、実施例1(3)と
 同様の方法により、淡黄色固体の標記化合物1.12g
 (収率88.2%)を得る。

20 【0059】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.08(3H, d, $J=5.86$ Hz)、1.
 55-1.61(2H, m)、1.77-1.96(6
 H, m)、2.00-2.08(1H, m)、2.22
 -2.31(2H, m)、2.36-2.42(2H,
 m)、3.82(3H, s)、4.70(1H, m)、
 5.41(1H, s)、6.37(1H, broad
 s)、6.66-6.68(2H, m)、6.78-
 6.80(2H, m)

【0060】〈実施例6〉

30 2-クロロ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メ
 トキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表
 1の化合物No. 6)の合成

実施例1(3)に記載した3-(3-シクロペンチルオ
 キシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-
 1-オン0.49g(1.69ミリモル)のエタノール-
 水(9:1)溶液5mlにN-クロロコハク酸イミド
 0.25g(1.86ミリモル)を加え、室温で1.5
 時間攪拌する。反応後、減圧下溶媒を留去し、次いで得
 られた残渣を酢酸エチル100mlで希釈し、この溶液
 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗
 浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減
 圧下で溶媒を除去し、黒色油状の粗生成物を得る。こ
 こで得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーに
 より精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥し、淡桃色
 粉状の標記化合物0.45g(収率82.5%)を得
 る。

【0061】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.53-1.72(2H, m)、1.92-
 2.10(6H, m)、2.48(2H, m)、2.6
 8(2H, m)、3.90(3H, s)、4.86(1

H, m), 6.74-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.30Hz), 7.25 (1H, broad s)

【0062】〈実施例7〉

2-ブロモ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 7)の合成

実施例6と同様の手法を用い、N-クロロコハク酸イミドのかわりにN-ブロモコハク酸イミドを使用し、灰色粉状の標記化合物(収率61.0%)を得る。

【0063】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.55-1.72 (2H, m), 1.74-2.05 (6H, m), 2.51 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.76 (1H, m), 6.75-6.77 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=7.81Hz), 7.28 (1H, broad s)

【0064】〈実施例8〉

3-[3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリン]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 8)の合成

(1) 3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシニトロベンゼン

2-メトキシ-4-ニトロフェノール1.50g (8.87ミリモル), rel(1R, 2S, 4S)-2-ヒドロキシビスクロ[2.2.1]ヘプタン1.04g

(8.87ミリモル)およびトリフェニルホスフィン

3.49g (13.30ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン50mlに溶解し、この溶液にジエチルアゾカルボキシレート2.32g (13.30ミリモル)を注意深く滴下する。反応液を22時間還流した後、ジエチルエーテル100mlを加えて希釈し、水酸化ナトリウムで順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂: 50%ヘキサン/塩化メチレンで溶出)により精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥し、黄色固体の3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシニトロベンゼン2.04g(収率87.2%)を得る。

【0065】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.18-1.26 (3H, m), 1.49-1.65 (3H, m), 1.73 (1H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.54 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.27 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.79Hz), 7.69 (1H, d, J=2.44Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0066】(2) 3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.

1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを得る。

【0067】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.08-1.19 (3H, m), 1.43-1.65 (3H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.55-2.56 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (1H, m), 6.21 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.28 (1H, d, J=2.44Hz), 6.70 (1H, d, J=8.30Hz)

【0068】(3) 3-[3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリン]-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-[3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率85.0%)を得る。

【0069】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.12-1.22 (3H, m), 1.49-1.62 (3H, m), 1.74 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.46-2.50 (3H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.14 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.47 (1H, broad s), 6.56-6.68 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.30Hz)

【0070】〈実施例9〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 9)の合成

(1) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼン

2-メトキシ-4-ニトロフェノール10.00g (59.12ミリモル)、2-インダノール7.93g (59.12ミリモル)およびトリフェニルホスフィン1

8.60g (70.94ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン250mlに溶解し、この溶液にジエチルアゾカルボキシレート12.36g (70.94ミリモ

ル)を室温にて注意深く滴下する。室温で一晩攪拌した後、この溶液をジエチルエーテル250mlを加えて希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂:50%ヘキサン/塩化メチレンで溶出)により精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥し、淡黄色固体の3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼン12.65g(収率75.0%)を得る。

【0071】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 3.26(2H, dd, J=17.09, 3.42 Hz), 3.48(2H, dd, J=17.09, 6.83 Hz), 3.91(3H, s), 5.26(1H, m), 6.90(1H, d, J=8.79 Hz), 7.19-7.29(4H, m), 7.81(1H, d, J=2.44 Hz), 7.93(1H, dd, J=8.79, 2.44 Hz)

【0072】(2) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン
 実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンを得る。

【0073】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 3.23(2H, dd, J=16.60, 3.90 Hz), 3.35(2H, dd, J=16.60, 6.35 Hz), 3.72(3H, s), 5.15(1H, m), 6.27(1H, dd, J=8.30, 2.44 Hz), 6.37(1H, d, J=2.44 Hz), 6.73(1H, d, J=8.30 Hz), 7.15-7.24(4H, m)

【0074】(3) 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン]-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンを使用し、白色固体の標記化合物0.53g(収率85.1%)を得る。

【0075】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.46-2.49(2H, m), 2.72-2.75(2H, m), 3.23(2H, dd, J=16.60, 3.42 Hz), 3.38(2H, dd, J=16.60, 6.35 Hz), 3.81(3H, s), 5.14(1H, m), 5.47(1H, s), 6.54(1H, broad s), 6.74(1H, dd, J=8.30, 2.44 Hz), 6.79(1H, d, J=2.44 Hz), 6.85(1H, d, J

=8.30 Hz), 7.17-7.25(4H, m)

【0076】〈実施例10〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 10)の合成

実施例9(2)に記載した3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン0.40g(1.57ミリモル)、2-メチル-1,3-シクロペンタンジオン0.18g(1.57ミリモル)およびパラトルエンホルホン酸0.04gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、3時間還流する。反応後、塩化メチレン50mlで希釈し、この有機溶液を水で洗浄する。次いで溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂:2%メタノール/塩化メチレンで溶出)で精製し、真空下で溶媒を留去・乾燥し、褐色固体の標記化合物0.22g(収率40.8%)を得る。

【0077】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.68(3H, s), 2.38-2.41(2H, m), 2.57-2.58(2H, m), 3.23(2H, dd, J=16.60, 3.42 Hz), 3.38(2H, dd, J=16.60, 6.83 Hz), 3.81(3H, s), 5.15(1H, m), 6.74-6.76(3H, m), 6.84(1H, d, J=9.28 Hz), 7.17-7.24(4H, m)

【0078】〈実施例11〉

3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 11)の合成

(1) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼン
 実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、フェネチルアルコールを使用し、黄色固体の4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼン(収率100%)を得る。

【0079】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 3.19(2H, t, J=7.32 Hz), 3.97(3H, s), 4.28(2H, t, J=7.32 Hz), 6.90(1H, d, J=9.28 Hz), 7.27-7.36(5H, m), 7.73(1H, d, J=2.93 Hz), 7.91(1H, dd, J=9.28, 2.93 Hz)

【0080】(2) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼンを使用し、褐色油状の4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを得る。

19

【0081】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 3.15 (2H, t, J=7.33Hz), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.33Hz), 6.23 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.30 (1H, d, J=2.44Hz), 6.72 (1H, d, J=8.30Hz), 7.21-7.33 (5H, m)

【0082】(3) 3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン
 実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率87.9%)を得る。

【0083】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 2.41 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.14 (2H, t, J=7.32Hz), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=7.32Hz), 5.41 (1H, s), 6.70 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=7.81Hz), 7.22-7.32 (5H, m)

【0084】〈実施例12〉

3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリン)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 12)の合成
 実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例11(2)で製造される4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率74.2%)を得る。

【0085】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.64 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.51 (2H, m), 3.16 (1H, t, J=7.32Hz), 3.87 (3H, s), 4.18 (1H, t, J=7.32Hz), 6.67 (1H, d, J=2.44Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz), 6.61-6.77 (1H, broad), 6.84 (1H, d, J=8.79Hz), 7.23-7.33 (5H, m)

【0086】〈実施例13〉

3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 13)の合成

(1) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールかわりに、シクロヘキサノールを使用し、黄色固体の3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率49.2%)を得る。

【0087】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.39-1.43 (3H, m), 1.56-

20

1.64 (3H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.04-2.07 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.32 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.79Hz), 7.76 (1H, d, J=2.44Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0088】(2) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、褐色油状の3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0089】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.25-1.37 (3H, m), 1.50-1.58 (3H, m), 1.80 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.41 (2H, broad, s), 3.77 (3H, s), 4.13 (1H, m), 6.24 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.35 (1H, d, J=2.44Hz), 6.71 (1H, d, J=8.30Hz)

【0090】(3) 3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率65.1%)を得る。

【0091】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.31-1.36 (3H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.80 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.16 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.56 (1H, broad, s), 6.71 (1H, dd, J=8.79, 1.96Hz), 6.76 (1H, d, J=1.96Hz), 6.84 (1H, d, J=8.79Hz)

【0092】〈実施例14〉

3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 14)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例13

(2)で製造される3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率86.0%)を得る。

【0093】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.26-1.37 (3H, m), 1.56-1.61 (3H, m), 1.68 (3H, s), 1.82 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m),

21

2. 38-2. 41 (2H, m), 2. 55 (2H, m), 3. 86 (3H, s), 4. 18 (1H, m), 6. 45 (1H, broad s), 6. 71-6. 73 (2H, m), 6. 84 (1H, d, J=9. 28 Hz)

【0094】〈実施例15〉

3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 15)の合成

(1) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、シクロプロピルカルビノールを使用し、淡黄色固体の3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率89. 0%)を得る。

【0095】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0. 40 (2H, m), 0. 70 (2H, m), 1. 36 (1H, m), 3. 93 (2H, d, J=7. 33Hz), 3. 98 (3H, s), 6. 91 (1H, d, J=8. 79Hz), 7. 73 (1H, d, J=2. 44Hz), 7. 90 (1H, dd, J=8. 79, 2. 44Hz)

【0096】(2) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0097】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0. 32 (2H, m), 0. 62 (2H, m), 1. 30 (1H, m), 3. 76 (2H, d, J=7. 33Hz), 3. 79 (3H, s), 3. 96 (2H, broad s), 6. 25 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz), 6. 32 (1H, d, J=2. 44Hz), 6. 69 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0098】(3) 3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率81. 1%)を得る。

【0099】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0. 35 (2H, m), 0. 65 (2H, m), 1. 32 (1H, m), 2. 46 (2H, m), 2. 73 (2H, m), 3. 80 (2H, d, J=6. 84Hz), 3. 87 (3H, s), 5. 44 (1H, s), 6. 70 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)

22

z), 6. 74 (1H, d, J=2. 44Hz), 6. 76-6. 88 (1H, broad s), 6. 83 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0100】〈実施例16〉

3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 16)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例15

(2)で製造される3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、黒色固体の標記化合物(収率94. 4%)を得る。

【0101】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0. 35-0. 38 (2H, m), 0. 64-0. 69 (2H, m), 1. 34 (1H, m), 1. 67 (3H, s), 2. 38-2. 40 (2H, m), 2. 55 (2H, m), 3. 84 (2H, d, J=7. 32Hz), 3. 89 (3H, s), 6. 43 (1H, broad s), 6. 69 (1H, d, J=2. 44Hz), 6. 73 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz), 6. 85 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0102】〈実施例17〉

3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 17)の合成

(1) 3-ブトキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例1(1)と同様の手法を用い、ブロモシクロペンタンのかわりに、ヨウ化ブチルを用い、黄色固体の3-ブトキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率100%)を得る。

【0103】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1. 00 (3H, t, J=7. 33Hz), 1. 52 (2H, m), 1. 87 (2H, m), 3. 97 (3H, s), 4. 09 (2H, t, J=6. 83Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 79Hz), 7. 74 (1H, d, J=2. 93Hz), 7. 90 (1H, dd, J=8. 79, 2. 93Hz)

【0104】(2) 3-ブトキシ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-ブトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、3-ブトキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0105】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0. 96 (3H, t, J=7. 32Hz), 1. 48 (2H, m), 1. 80 (2H, m), 3. 45 (2H, broad s), 3. 77 (3H, s), 3. 94 (2H, t, J=6. 84Hz), 6. 20 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz), 6. 30 (1H, d, J=2. 44Hz), 6. 69 (1H,

d, J=8.30Hz)

【0106】(3) 3-(3-ブトキシ-4-メトキシ
アニリン)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチ
ルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-ブト
キシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡黄色固体の標
記化合物(収率81.6%)を得る。

【0107】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0.98(3H, t, J=7.33Hz), 1.49(2H, m), 1.82(2H, m), 2.45-
2.47(2H, m), 2.71-2.74(2H, m), 3.97(2H, t, J=6.83Hz), 5.46(1H, s), 6.69(1H, dd, J=8.7
9, 2.44Hz), 6.72-6.80(1H, broad), 6.74(1H, d, J=2.44Hz), 6.83(1H, d, J=8.79Hz)

【0108】〈実施例18〉

3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリン)-2-メ
チル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物N
o. 18)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキ
シ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例17

(2)で製造される3-ブトキシ-4-メトキシアニ
リンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率66.2%)
を得る。

【0109】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0.98(3H, t, J=7.33Hz), 1.50(2H, m), 1.67(3H, s), 1.84
(2H, m), 2.38-2.40(2H, m), 2.55-2.56(2H, m), 3.87(3H, s), 4.00(2H, t, J=6.83Hz), 6.51
(1H, broad s), 6.70(1H, d, J=2.44Hz), 6.72(1H, dd, J=8.3
0, 2.44Hz), 6.84(1H, d, J=8.30Hz)

【0110】〈実施例19〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシア
ニリン]-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合
物No. 19)の合成

(1) 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロヘキセン-1-オン

3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリン1.00g
(7.19ミリモル)、1.3-シクロヘキサジオン
0.83g(7.19ミリモル)およびバタールエン
スルホン酸50mgをベンゼン20ml中で4.5時間還
流する。反応液を室温で一晩放置し、析出した褐色固体
を吸引濾取する。結晶をベンゼンで洗浄した後、減圧下
乾燥を行い、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシアニ
リン)-2-シクロヘキセン-1-オン1.68g(収
率100%)を得る。

【0111】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 2.04(2H, m), 2.36(2H, t, J=6.35Hz), 2.47(2H, t, J=6.35
Hz), 3.89(3H, s), 5.47(1H, s), 5.65-5.90(2H, broad), 6.67(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.75(1H, d, J=2.44Hz), 6.79
(1H, d, J=8.30Hz)

【0112】(2) 3-[3-(2-インダニルオキ
シ)-4-メトキシアニリン]-2-シクロヘキセン-
1-オン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-メトキシ-4
-ニトロフェノールのかわりに、3-(3-ヒドロキシ
-4-メトキシアニリン)-2-シクロヘキセン-1-
オンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率54.4
%)を得る。

【0113】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 2.02-2.08(2H, m), 2.37(2
H, t, J=6.35Hz), 2.48(2H, t, J=6.35Hz), 3.22(2H, dd, J=16.
61, 3.91Hz), 3.36(2H, dd, J=16.61, 6.35Hz), 3.80(3H, s),
5.14(1H, m), 5.44(1H, s), 5.91(1H, broad s), 6.74-6.76(2
H, m), 6.82-6.84(1H, m), 7.16
-7.19(2H, m), 7.22-7.25(2H, m)

【0114】〈実施例20〉

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシアニリン)-
2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 2
0)の合成

実施例19(2)と同様の手法を用い、2-インダノ
ールのかわりに、ベンジルアルコールを使用し、褐色固体
の標記化合物(収率68.0%)を得る。

【0115】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 2.01(2H, m, J=6.35Hz), 2.34(2H, t, J=6.35Hz), 2.42(2
H, t, J=6.35Hz), 3.88(3H, s), 5.11(2H, s), 5.39(1H, s), 5.8
7(1H, broad s), 6.70(1H, d, J=2.44Hz), 6.74(1H, dd, J=8.7
9, 2.44Hz), 6.84(1H, d, J=8.79Hz), 7.29-7.43(5H, m)

【0116】〈実施例21〉

4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニ
リン)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-オ
ン(表1の化合物No. 21)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ
-4-メトキシアニリン0.60g(2.89ミリモ
ル)、2,4-ジオキソピペリジン0.33g(2.8

9ミリモル)をベンゼン15ml、アセトニトリル4ml、メタノール1mlの混合溶媒に溶解し、室温にて24時間攪拌する。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加え、結晶化を行い、析出する褐色結晶を濾取し、減圧下乾燥し、標記化合物0.88g(収率100%)を得る。

【0117】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.58-1.62(2H, m), 1.78-1.93(6H, m), 2.51(2H, t, J=6.84Hz), 3.44(2H, ddd, J=6.84, 6.84, 2.44Hz), 3.83(3H, s), 4.72(1H, m), 5.12(1H, s), 5.34(1H, broad), 5.83(1H, broad s), 6.69(1H, dd, J=8.30, 1.95Hz), 6.71(1H, d, J=1.95Hz), 6.80(1H, d, J=8.30Hz)

【0118】〈実施例22〉

1-ベンジル-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-オン(表1の化合物No. 22)の合成
 実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0.50g(2.41ミリモル)、1-ベンジル-2,4-ジオキソピペリジン0.49g(2.41ミリモル)をベンゼン20mlに溶解し、室温で20時間攪拌する。反応後、析出する結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄した後、減圧下乾燥し、淡桃色固体の標記化合物0.76g(収率80.6%)を得る。

【0119】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.55-1.63(2H, m), 1.81-1.96(6H, m), 2.46(2H, t, J=6.84Hz), 3.33(2H, t, J=6.84Hz), 3.84(3H, s), 4.63(2H, s), 4.74(1H, m), 5.25(1H, s), 5.40(1H, broad s), 6.67-6.71(2H, m), 6.80(1H, d, J=8.30Hz), 7.28-7.37(5H, m)

【0120】〈実施例23〉

4-[3-[3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-オン(表1の化合物No. 23)の合成
 実施例21と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例8(2)で製造される3-[3-[rel(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリン]を使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率74.3%)を得る。

【0121】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.12-1.22(3H, m), 1.49-

1.62(3H, m), 1.73-1.78(2H, m), 2.33(1H, m), 2.49-2.53(3H, m), 3.45-3.50(2H, m), 3.83(3H, s), 4.15(1H, m), 5.05(1H, broad s), 5.12(1H, s), 5.52(1H, broad s), 6.65(1H, d, J=2.44Hz), 6.69(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.81(1H, d, J=8.30Hz)

【0122】〈実施例24〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-ジメチルアミノメチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 24)の合成
 ジメチルアミン塩酸塩0.16g(1.91ミリモル)およびホルムアルデヒド35%水溶液0.18g(2.09ミリモル)をベンゼン2mlに溶解し、この溶液に実施例1で得られる3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン0.50g(1.74ミリモル)をベンゼン-メタノール(1:2)溶液15mlに溶解し、室温にて注意深く滴下する。室温で一晩攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し無色固体の標記化合物0.55g(収率92.2%)を得る。

【0123】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.60-1.63(2H, m), 1.82-1.89(4H, m), 1.96-1.99(2H, m), 2.41-2.44(2H, m), 2.68-2.72(8H, m), 3.77(2H, s), 3.84(3H, s), 4.75-4.78(1H, m), 6.81(2H, s), 6.94(1H, s)

【0124】〈実施例25〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-(4-モルフォリノメチル)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 25)の合成
 実施例24と同様の手法を用い、ジメチルアミン塩酸塩のかわりに、モルフォリンを使用し、無色固体の標記化合物(収率29.2%)を得る。

【0125】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.64-1.95(8H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.51(4H, broad s), 2.67(2H, m), 3.37(2H, s), 3.75(4H, broad s), 3.85(3H, s), 4.74-4.76(1H, m), 6.61-6.63(2H, m), 6.84(1H, d, J=8.79Hz), 9.66(1H, broad s)

【0126】〈実施例26〉

3-(N-メチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表

1の化合物No. 26)の合成

実施例1で得られる3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン0.10g(0.35ミリモル)、水素化ナトリウム(60%)0.02gおよびヨウ化メチル0.06g(0.42ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解し室温で一晩攪拌する。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を得る。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; 2%メタノール/塩化メチレンで溶出)により精製し、無色固体の標記化合物0.10g(収率93.4%)を得る。

[0127]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.61-1.64(2H, m), 1.80-1.97(6H, m), 2.40(4H, m), 3.30(3H, s), 3.86(3H, s), 4.72-4.76(1H, m), 5.11(1H, broad s), 6.70(1H, d, J=1.95Hz), 6.73(1H, dd, J=8.31, 1.95Hz), 6.86(1H, d, J=8.31Hz)

[0128]〈実施例27〉

3-(N-メチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 27)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例2で得られる3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率53.6%)を得る。

[0129]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.61-1.64(2H, m), 1.81-1.95(8H, m), 2.21(2H, t, J=6.35Hz), 2.30(2H, t, J=6.34Hz), 3.20(3H, s), 3.86(3H, s), 4.72-4.75(1H, m), 5.30(1H, s), 6.61(1H, d, J=2.44Hz), 6.66(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.84(1H, d, J=8.30Hz)

[0130]〈実施例28〉

3-[N-(4-ビリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 28)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、4-クロロメチルビリジン塩酸塩を使用し、褐色固体の標記化合物(収率66.7%)を得る。

[0131]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.71(2H, m), 1.75-1.82(6H, m), 2.42(2H, broad s), 2.5

2(2H, broad s), 3.84(3H, s), 4.63-4.64(1H, m), 4.77(2H, s), 5.19(1H, broad s), 6.59(1H, d, J=2.44Hz), 6.69(1H, d, J=8.79, 2.44Hz), 6.81(1H, d, J=8.79Hz), 7.17(2H, m), 8.58(2H, m)

[0132]〈実施例29〉

3-(N-アセチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 29)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、アセチルクロライドを使用し、無色固体の標記化合物(収率77.6%)を得る。

[0133]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.59-1.63(2H, m), 1.85-1.95(6H, m), 1.98(3H, s), 2.38-2.40(2H, m), 2.97-2.99(2H, m), 3.89(3H, s), 3.74(1H, m), 5.69(1H, s), 6.70(1H, d, J=2.44Hz), 6.76(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.92(1H, d, J=8.30Hz)

[0134]〈実施例30〉

3-(N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 30)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、臭化ベンジルを使用し、褐色オイルの標記化合物(収率87.9%)を得る。

[0135]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.56-1.59(2H, m), 1.73-1.79(6H, m), 2.40(4H, broad s), 3.83(3H, s), 4.58(1H, m), 4.76(2H, s), 5.27(1H, broad s), 6.53(1H, d, J=2.44Hz), 6.67(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.79(1H, d, J=8.30Hz), 7.19-7.32(5H, m)

[0136]〈実施例31〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 31)の合成

実施例1と同様の手法を用い、1,3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-エチル-1,3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率94.1%)を得る。

[0137]¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.05(3H, t, J=7.33Hz), 1.61-1.66(2H, m), 1.82-1.96(6

H, m), 2.22 (2H, q, J=7.33Hz), 2.36-2.39 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=4.88Hz), 3.86 (3H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 6.48 (1H, broad s), 6.69-6.71 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

[0138] (実施例32)

2-エチル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン (表1の化合物No. 32) の合成

実施例9と同様の手法を用い、1,3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-エチル-1,3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物 (収率9.5%) を得る。

[0139] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.06 (3H, t, J=7.32Hz), 2.22 (2H, q, J=7.32Hz), 2.38-2.41 (2H, m), 2.57-2.58 (2H, m), 3.25 (2H, dd, J=16.60, 3.90Hz), 3.39 (2H, dd, J=16.60, 6.34Hz), 3.83 (3H, s), 5.16-5.20 (1H, m), 6.44 (1H, broad s), *

* 6.74-6.77 (2H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m)

[0140] (実施例33)

2-ベンジル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン (表1の化合物No. 33) の合成

実施例1と同様の手法を用い、1,3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-ベンジル-1,3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物 (収率9.5%) を得る。

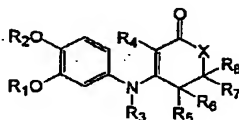
[0141] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.62-1.91 (8H, m), 2.44-2.47 (2H, m), 2.57-2.59 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.64-4.66 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=2.44Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz), 6.75 (1H, d, J=8.30Hz), 7.22-7.33 (5H, m)

[0142]

[表1]

表1













化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
1		Me	H	H	H	H	H	H	-
2		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
3		Me	H	H	H	H	Me	Me	CH ₂
4		Me	H	Me	H	H	H	H	-
5		Me	H	H	H	H	Me	H	CH ₂
6		Me	H	Cl	H	H	H	H	-
7		Me	H	Br	H	H	H	H	-
8		Me	H	H	H	H	H	H	-
9		Me	H	H	H	H	H	H	-
10		Me	H	Me	H	H	H	H	-

[0143]

* * [表2]

表1の続き

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
11		Me	H	H	H	H	H	H	-
12		Me	H	Me	H	H	H	H	-
13		Me	H	H	H	H	H	H	-
14		Me	H	Me	H	H	H	H	-
15		Me	H	H	H	H	H	H	-
16		Me	H	Me	H	H	H	H	-
17	CH ₃ (CH ₂) ₃	Me	H	H	H	H	H	H	-
18	CH ₃ (CH ₂) ₃	Me	H	Me	H	H	H	H	-
19		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
20		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
21		Me	H	H	H	H	H	H	NH
22		Me	H	H	H	H	H	H	NBn

[0144]

30 [表3]

表1の続き

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
23		Me	H	H	H	H	H	H	NH
24		Me	H		H	H	H	H	-
25		Me	H		H	H	H	H	-
26		Me	Me	H	H	H	H	H	-
27		Me	Me	H	H	H	H	H	CH ₂
28		Me		H	H	H	H	H	-
29		Me	CH ₃ CO	H	H	H	H	H	-
30		Me		H	H	H	H	H	-
31		Me	H	Et	H	H	H	H	-
32		Me	H	Bt	H	H	H	H	-
33		Me	H		H	H	H	H	-

【0145】〈実施例34〉

錠剤の製造

30gの3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 1)、乳糖253g、トウモロコシデンプン63g、低置換ヒドロキシプロピルセルロース40g、ステアリン酸カルシウム4gを混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物10mgを含むように調製した。

【0146】〈実施例35〉

カプセル剤の製造

30gの3-[3-(exo-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ)-4-メトキシアニリン]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 8)、乳糖260g、トウモロコシデンプン66g、ステアリン酸カルシウム4gを混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物10mgを含むように調製した。

【0147】〈実施例36〉

吸入剤の製造

4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-オン(表1の化合物No. 21)をよく粉碎し、粒子径を1~5μmとしたもの0.15gと乳糖(325メッシュ、ディー.エム.ブイ.社製)60gを混和する。通

常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物50μgを含むように調製した。吸入は粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。

【0148】〈試験例1〉

フォスホジエステラーゼ(PDE)の分離およびPDE阻害活性の測定

本発明の化合物のPDE阻害活性および選択性を調べるために、I型、III型、IV型およびV型の、4種類のPDEアイソザイムを準備した[Trends Pharmacol. Sci., 12, 19-27(1992)]。I型PDEはシグマ社より購入したものを用いた。また、III型、IV型およびV型のPDEアイソザイムはラットより採取した血小板(III型およびV型)または好中球(IV型)から部分精製した。各酵素源を20mMヒストリス、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)2mM、PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)0.1mM、2-メルカプトエタノール5mM、ペプスタチン0.001mM、ロイペプチン0.01mMを含む緩衝液(pH6.5)中でホモジナイズし、30000gで30分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換樹脂(Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製)を充填したカラムにかけ、0~1Mの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることで同定した。

【0149】被検物質はDMSO中に溶解し、5 mMの塩化マグネシウムを含む50 mMトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のPDEアイソザイムおよび³H-cAMP (III型、IV型PDEのとき) または³H-cGMP (I型、V型PDEのとき) を基質として加え、30度で30分間反応させた。反応は100度の沸騰液中に5分間つけることによって停止した。PDEによって生成したヌクレオチドは5'-ヌクレオチダーゼで³H-アデノシンまたは³H-グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物はイオン交換樹脂 (QAEセファデックス、ファルマシア社製) を充填したカラムを通して分離した。溶出した³H-ヌクレオチドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。各被検物質の阻害活性はIC₅₀値で表し、IV型に対する阻害活性を表2に示した。また、各被検物質のI型、III型、V型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の10分の1以下であった。

【0150】

【表4】

表2

化合物 No.	PDEIV阻害作用 IC ₅₀ (M)
1	1.6 × 10 ⁻⁶
2	3.7 × 10 ⁻⁶
3	4.9 × 10 ⁻⁶
4	3.9 × 10 ⁻⁷
5	2.2 × 10 ⁻⁶
6	5.4 × 10 ⁻⁷
7	2.8 × 10 ⁻⁷
8	1.3 × 10 ⁻⁶
9	6.9 × 10 ⁻⁷
10	1.4 × 10 ⁻⁷
11	4.0 × 10 ⁻⁶
12	7.1 × 10 ⁻⁷
13	7.4 × 10 ⁻⁶
14	2.4 × 10 ⁻⁶
15	7.1 × 10 ⁻⁶
16	1.0 × 10 ⁻⁶
17	1.4 × 10 ⁻⁶
18	1.7 × 10 ⁻⁶
19	1.8 × 10 ⁻⁶
20	4.4 × 10 ⁻⁶

【0151】

【表5】

表2の続き

化合物 No.	PDEIV阻害作用 IC ₅₀ (M)
21	1.1 × 10 ⁻⁶
22	2.4 × 10 ⁻⁶
23	2.4 × 10 ⁻⁶
24	6.1 × 10 ⁻⁶
25	1.7 × 10 ⁻⁶
26	8.0 × 10 ⁻⁷
27	1.9 × 10 ⁻⁶
28	4.3 × 10 ⁻⁶
29	4.8 × 10 ⁻⁶
30	2.6 × 10 ⁻⁶
31	2.2 × 10 ⁻⁷
32	5.0 × 10 ⁻⁶
33	4.0 × 10 ⁻⁷

【0152】〈試験例2〉

ラット好中球の活性化抑制作用

炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキシダアニオンの放出量を測定した。エーテル麻酔下のウィスター系ラットから採血し、得られた血液を血球分離液 (ポリモルフォブレップ1.113、ナイコメッドファーム社製) に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハンクス液中で0.5 × 10⁶ cells/mlに調整し、この細胞浮遊液2 mlにルシゲニン0.1 mMおよびDMSOに溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォア-A23187 0.3 μMの刺激によって発生する化学発光をケモルミネッセンスリーダーで測定し、スーパーオキシダアニオン放出量を算出し、スーパーオキシダアニオン放出抑制作用に対する本発明の化合物の効果をIC₅₀値で表し、表3に示す。

【0153】

【表6】

表3

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキシダアニオン放出抑制作用 IC ₅₀ (M)
1	1.2 × 10 ⁻⁷
8	1.4 × 10 ⁻⁷
21	4.1 × 10 ⁻⁷
22	3.3 × 10 ⁻⁶
23	1.9 × 10 ⁻⁷

【0154】〈試験例3〉

抗原誘発気道収縮抑制作用 (抗喘息作用)

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン (OA) を35 mg 筋肉内投与して感作し、4日後に同様に追加感作を行った。初回感作から25~29日後、ベントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-Roessler法により気道抵抗をモニターし、OA 0.2 mg/kg 静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被検物質はポリエチレングリコール400に溶解して抗

原投与の10分前に静脈内投与した。本発明の化合物の効果をED₅₀値で表し、表4に示す。

【0155】

【表7】

表4

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg)
1	1.4
8	3.0
9	5.5
10	0.86
21	1.0
32	7.34

*【0156】〈試験例4〉

急性毒性

本発明の化合物のNo. 1～No. 33を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む生理食塩水に懸濁して腹腔内投与し、翌日生死を観察した。30mg/kgの投与量で死亡例が認められた化合物はなかった。

【0157】

10 【発明の効果】本発明の化合物は、優れたPDEIV阻害作用を有しており、喘息、皮膚炎等の炎症性疾患；多発性硬化症；リウマチ等の自己免疫疾患等の治療薬として有用である。

*

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 C 233/32

9547-4H

C 0 7 C 233/32

C 0 7 D 211/88

C 0 7 D 211/88

213/38

213/38

295/14

295/14

Z